

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Ixazomib (NINLARO<sup>®</sup>)*

Takeda GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 13.01.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason .....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Grafische Darstellung des Zelltods durch die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren .....	8

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DoR	Duration of Response
EMA	European Medicines Agency
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
OS	Overall Survival
PFS	Progression-Free Survival
PI	Proteasom-Inhibitor
QLQ	Quality of Life Questionnaire
QoL	Quality of Life
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
TTP	Time to Progression
TTR	Time to Response
UE	Unerwünschte Ereignisse

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda GmbH
<b>Anschrift:</b>	Byk-Gulden-Str. 2 78467 Konstanz

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Silvia Nicht
<b>Position:</b>	Leiterin Market Access
<b>Adresse:</b>	Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co KG Jägerstrasse 27 10117 Berlin
<b>Telefon:</b>	030/2062 77260
<b>Fax:</b>	030/2062 77270
<b>E-Mail:</b>	silvia.nicht@takeda.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Takeda Pharma A/S
<b>Anschrift:</b>	Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dänemark

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Ixazomib
<b>Handelsname:</b>	NINLARO®
<b>ATC-Code:</b>	L01XX50

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Ixazomib ist der erste zugelassene orale Proteasom-Inhibitor (PI) zur Behandlung des Multiplen Myeloms.

Ixazomib hemmt das 26S Proteasom reversibel und unterbricht damit die assoziierten zelleigenen Regulierungsprozesse. Durch die Unterbrechung der Proteasom-Aktivität kommt es zu einem Wachstumsstillstand der Zelle und zum Zelltod, da infolge der raschen Akkumulation inkompatibler regulatorischer Proteine innerhalb der Zelle eine apoptotische Kaskade induziert wird. Ixazomib bindet vorrangig an das Chymotrypsin-ähnliche ( $\beta 5$ ) proteolytische Zentrum des 20S Proteasomenkerns, in höheren Konzentrationen auch das Caspase-ähnliche ( $\beta 1$ ) und das Trypsin-ähnliche ( $\beta 2$ ) proteolytische Zentrum.

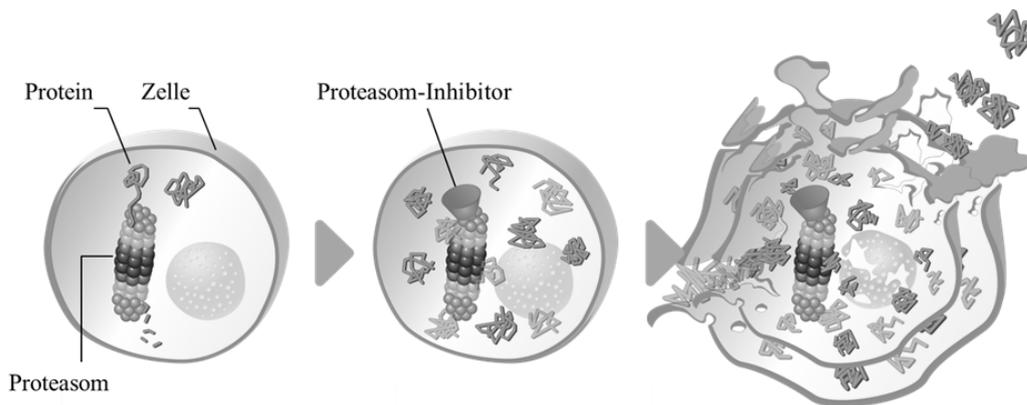


Abbildung 1: Grafische Darstellung des Zelltods durch die Wirkung von Proteasom-Inhibitoren

Darüber hinaus ist die antineoplastische Wirksamkeit der PI ebenfalls auf die folgenden Mechanismen zurückzuführen:

- PI beeinflussen die Tumorzell-Stromazell-Wechselwirkung und hemmen die Gefäßneubildung.
- PI stellen die Sensitivität von Tumorzellen gegenüber Chemotherapien durch die Suppression von NF- $\kappa$ B-vermittelten Überlebensprozessen wieder her.
- PI induzieren den Abbau Zell-Zyklus-regulierender Proteine, wie z. B. der Zykline, und stabilisieren das p53 Protein, was zur Apoptose führt.
- PI erhöhen die Spiegel von Zell-Zyklus-Inhibitoren, was zum Stillstand des G1/S-Zellzyklus‘ und zur Apoptose führt, und fördern die Aktivierung des Caspase-3- und Caspase-8-abhängigen Zelltods.

Neben der direkten antineoplastischen Wirkung auf die malignen Zellen werden durch Ixazomib zudem positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel vermittelt. Ixazomib zeigt in vitro eine hemmende Wirkung auf die Bildung und Resorption von Osteoklasten, die zum Knochenabbau beitragen, während die Bildung und Aktivierung von Osteoblasten als knochenaufbauende Gegenspieler der Osteoklasten durch Ixazomib gefördert wird. Zudem wird durch Ixazomib die Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen zu Osteoblasten induziert und die Funktion der Osteoblasten verstärkt. Dieses Wirkprofil ist insbesondere für die Behandlung des Multiplen Myeloms geeignet, da die Verschlechterung der Knochensubstanz ein wesentliches Merkmal dieser malignen Erkrankung darstellt und auch für die typischen Symptome wie z. B. Knochenschmerzen und Knochenbrüche ursächlich ist.

Neben Ixazomib sind zwei weitere Vertreter dieser Wirkstoffklasse in Verkehr: Bortezomib und Carfilzomib. Ixazomib unterscheidet sich von diesen durch die orale Gabe und weist eine andere Bindungskinetik auf. Die dadurch verbesserte Verteilung des Wirkstoffs im Körper führt zu einer optimierten Wirkstoffverfügbarkeit und bildet die Grundlage der pharmakologischen Aktivität.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
„NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.“	21. November 2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend	-

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Entscheidung vom 7. Dezember 2016, EMA/692567/2016).

Basierend auf § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt für ein Orphan Drug der Zusatznutzen als durch die Zulassung belegt. Der G-BA hat in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass keine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr erfolgt. Stattdessen wird das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Im vorliegenden Dossier wird das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IxaLenDex) gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) auf Grundlage der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie C16010 dargestellt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IxaLenDex) besteht für alle Patienten im Anwendungsgebiet gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V ein Zusatznutzen, der gegenüber Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (LenDex) das Ausmaß beträchtlich erreicht.

Bzgl. der Mortalität zeigte sich die deutliche Überlegenheit der Behandlung mit IxaLenDex im Vergleich zu LenDex anhand eines um 5,1 Monate verlängerten 0,25-Quantils des Gesamtüberlebens und einem statistisch signifikant verringerten Risiko zu versterben (HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932];  $p = 0,013$ ).

In der Nutzendimension Morbidität zeigte sich ebenfalls der deutliche Vorteil der IxaLenDex-Therapie im Vergleich zu LenDex: das Risiko einer Krankheitsprogression oder des Versterbens war im IxaLenDex-Arm um 23 % reduziert (HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932];  $p = 0,007$ ) und das mediane PFS um 4,9 Monate verlängert. Die mediane Zeit bis zur Progression war um 5,1 Monate verlängert und das Progressionsrisiko im IxaLenDex-Arm um 25 % geringer als im LenDex-Arm (HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915];  $p = 0,004$ ). Mit einer Rate für Vollständiges Ansprechen von 13,4% im IxaLenDex-Arm im Vergleich zu 8,8% im Kontroll-Arm war die Wahrscheinlichkeit ein Vollständiges Ansprechen zu erreichen unter IxaLenDex-Behandlung um 52% erhöht (RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257];  $p = 0,032$ ). Tiefes Ansprechen wurde von 47,7% der Patienten des IxaLenDex-Armes und 39,5% der Patienten des LenDex-Armes erreicht. Dies entsprach einer um 21% erhöhten Wahrscheinlichkeit eines Tiefen Ansprechens unter Ixazomib (RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410];  $p = 0,017$ ). Patienten im IxaLenDex-Arm wiesen mit 1,2 Monaten im Vergleich zum LenDex-Arm mit 1,9 Monaten ein im Median um 3 Wochen schnelleres Ansprechen auf (HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501];  $p = 0,002$ ). Die mediane Dauer des Ansprechens war unter Ixazomib um 4,8 Monate verlängert und lag im IxaLenDex-Arm bei 26,0 Monaten, im LenDex-Arm bei 21,2 Monaten (HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981];  $p = 0,035$ ).

In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf. Es kann davon ausgegangen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden, dass die Lebensqualität der Patienten nicht beeinträchtigt wird. Dies ist insbesondere deshalb patientenrelevant, da trotz der Zugabe von Ixazomib als dritte hochwirksame antineoplastische Substanz zur Zweifachkombination LenDex die Lebensqualität erhalten bleibt.

Der Zusatz von Ixazomib als dritter hochpotenter Wirkstoff zu LenDex führt weiterhin zu keiner erhöhten Toxizität. In der Nutzendimension Sicherheit zeigten sich für keine der betrachteten Unterkategorien signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben (OS)	0,25 Quantil: 24,2 Monate vs. 19,1 Monate. HR [95%-KI]: 0,714 [0,546; 0,932]; p = 0,013; IxaLenDex, n = 417; LenDex, n = 420	Beträchtlich
<b>Morbidität</b>		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	Median: 18,5 Monate vs. 13,6 Monate HR [95%-KI]: 0,770 [0,636; 0,932]; p = 0,007; IxaLenDex, n = 417; LenDex, n = 420	Beträchtlich
Zeit bis zur Progression (TTP)	Median: 20,0 Monate vs. 14,9 Monate HR [95%-KI]: 0,749 [0,612; 0,915]; p = 0,004; IxaLenDex, n = 417; LenDex, n = 420	Beträchtlich
Vollständiges Ansprechen (CR)	Ereignisrate: 13,4% vs. 8,8% RR [95%-KI]: 1,524 [1,030; 2,257]; p = 0,032; IxaLenDex, n = 417; LenDex, n = 420	Beträchtlich
Tiefes Ansprechen (≥VGPR)	Ereignisrate: 47,7% vs. 39,5% RR [95%-KI]: 1,207 [1,034; 1,410]; p = 0,017; IxaLenDex, n = 417; LenDex, n = 420	Beträchtlich
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	Median: 1,2 Monate vs. 1,9 Monate HR [95%-KI]: 1,275 [1,083; 1,501]; p = 0,002; IxaLenDex, n = 417; LenDex, n = 420	Beträchtlich
Dauer des Ansprechens (DoR)	Median: 26,0 Monate vs. 21,2 Monate HR [95%-KI]: 0,757 [0,584; 0,981]; p = 0,035; IxaLenDex, n = 313; LenDex, n = 270	Beträchtlich

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
EORTC QLQ-C30 Gesamtscore	Keine signifikanten Unterschiede	Nicht quantifizierbar
EORTC QLQ-MY20 Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung, Zukunftsperspektive	Keine signifikanten Unterschiede	
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Patienten mit mindestens einem UE	Ereignisrate: 98,6% vs. 99,3% RR [95%-KI]: 0,992 [0,978; 1,007]; p = 0,507; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	Kein zusätzlicher Schaden
Patienten mit mindestens einem UE mit CTCAE Grad $\geq 3$	Ereignisrate: 73,0% vs. 69,5% RR [95%-KI]: 1,049 [0,962; 1,143]; p = 0,309; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung	Ereignisrate: 92,6% vs. 90,4% RR [95%-KI]: 1,024 [0,982; 1,067]; p = 0,315; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem UE von besonderer klinischer Bedeutung mit CTCAE Grad $\geq 3$	Ereignisrate: 56,9% vs. 51,6% RR [95%-KI]: 1,104 [0,974; 1,251]; p = 0,136; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem UE, das zum Behandlungsabbruch führte	Ereignisrate: 23,7% vs. 19,4% RR [95%-KI]: 1,219 [0,939; 1,582]; p = 0,157; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem SUE	Ereignisrate: 44,7% vs. 46,8% RR [95%-KI]: 0,956 [0,825; 1,109]; p = 0,604; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem SUE von besonderer klinischer Bedeutung	Ereignisrate: 25,1% vs. 26,9% RR [95%-KI]: 0,935 [0,743; 1,176]; p = 0,621; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem	Ereignisrate: 93,1% vs. 92,6% RR [95%-KI]: 1,005 [0,968; 1,044]; p = 0,885;	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Ergebnisse (IxaLenDex vs. LenDex)	Ausmaß des Zusatznutzens
Medikationsbezogenen UE	IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen UE mit CTCAE Grad ≥3	Ereignisrate: 60,0% vs. 54,4% RR [95%-KI]: 1,103 [0,980; 1,240]; p = 0,116; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
Patienten mit mindestens einem Medikationsbezogenen SUE	Ereignisrate: 24,6% vs. 23,7% RR [95%-KI]: 1,037 [0,816; 1,319]; p = 0,823; IxaLenDex, n = 418; LenDex, n = 417	
CR: Complete response, Vollständiges Ansprechen; DoR: Duration of Response, Dauer des Ansprechens; EORTC QLQ: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; HR: Hazard Ratio; IxaLenDex: Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; LenDex: Lenalidomid und Dexamethason; OS: Overall Survival, Gesamtüberleben; PFS: Progression Free Survival, Progressionsfreies Überleben; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; TTP: Time to Progression, Zeit bis zum Ansprechen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VGPR: Very Good Partial Response, sehr gutes partielles Ansprechen.		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Multiplles Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

*zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens wird auf Basis der Studie C16010 nachgewiesen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit der Evidenzstufe Ib, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit einer bis drei Vortherapien untersucht. Während die Primärpublikation zu dieser Studie (Moreau et al. 2016) Ergebnisse zu n = 722 Patienten zu den Datenschnitten vom 30.10.2014 und 12.07.2015 berichtet, liegen für das vorliegende Dossier aktuellere Ergebnisse zu n = 837 Patienten zu den Datenschnitten 12.07.2015 und 19.07.2016 vor. Für die Nutzenbewertung von Ixazomib wird somit sämtliche verfügbare Evidenz von allen im Rahmen des Protokolls C16010 eingeschlossenen Patienten herangezogen. Die präsentierten Ergebnisse basieren für jeden Endpunkt auf dem aktuellsten verfügbaren Datenschnitt. Aufgrund ihres doppelblinden Designs hat die Studie eine für das betrachtete Anwendungsgebiet herausragende methodische Qualität. Die Ergebnissicherheit der Studie C16010 ist durch die hohe Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität, sowie der Einhaltung der höchsten Gütekriterien der evidenzbasierten Medizin besonders hoch.

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben und erneut behandlungsbedürftig werden, sehen sich mit einer unheilbaren Erkrankung konfrontiert. Eine Verlängerung im 0,25-Quantil des **Gesamtüberlebens** um 5,1 Monate gegenüber einer Standardtherapie ist vor diesem Hintergrund von hoher klinischer Relevanz für die betroffenen Patienten und begründet einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten ist Ixazomib mit deutlichen Vorteilen für die Morbidität verbunden. Ixazomib verlängert das Progressionsfreie Überleben im Median um 4,9 Monate und die Zeit bis zur Progression im Median um 5,1 Monate. Beide Endpunkte sind ein Maß für den Zeitraum stabiler bzw. zurückgehender Krankheitslast mit entsprechend geringeren Beschwerden und einer Verzögerung des Auftretens von Endorganschäden. Die relevante Verlängerung um ca. 5 Monate begründet für beide Endpunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen. Im Vergleich zur Standardtherapie mit Lenalidomid und Dexamethason führt die Zugabe von Ixazomib weiterhin zu einer schnelleren, tieferen und länger anhaltenden Reduktion der Tumorlast – die Erkrankung ist also schneller, besser und länger unter Kontrolle. Ein höherer Anteil von Patienten erreicht ein Vollständiges Ansprechen bzw. ein Tiefes Ansprechen unter Ixazomib im Vergleich zur Standardtherapie. Eine stärkere Reduktion der Tumorlast geht mit einer stärkeren Reduktion der Krankheitsschwere einher und begründet daher für beide Endpunkte einen beträchtlichen Zusatznutzen für die betroffenen Patienten. Die Verkürzung der Zeit bis zum Ansprechen bedeutet für die Patienten eine beschleunigte Kontrolle der Erkrankung mit entsprechend früher einsetzender Reduktion der Krankheitslast. Eine verlängerte Dauer des Ansprechens korrespondiert mit einer entsprechend verlängerten Zeit reduzierter Krankheitslast. Beides ist

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von direkter Relevanz für die betroffenen Patienten und begründet einen beträchtlichen Zusatznutzen in beiden Endpunkten. Neben einer verbesserten Krankheitskontrolle kann die psychische Belastung der Betroffenen für den Zeitraum der kontrollierten Erkrankung reduziert werden. Für die Endpunkte der **Nutzendimension Morbidität** ergibt sich demnach ein **beträchtlicher Zusatznutzen**.

Die Zugabe von Ixazomib zu LenDex führt zu Verbesserungen in den Bereichen Mortalität und Morbidität ohne Auftreten zusätzlicher Nebenwirkungen, obwohl der Basis-Zweifachkombination eine zusätzliche hochwirksame antineoplastische Substanz hinzugefügt wird. In keiner der betrachteten Kategorien des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen IxaLenDex und LenDex beobachtet. Damit führt die Zugabe von Ixazomib zu **keinem zusätzlichen Schaden** für Patienten bei gleichzeitiger Erhöhung der Wirksamkeit.

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand von zwei Fragebögen, dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-MY20, unter doppelblinder Studiendurchführung erfasst. Für den EORTC QLQ-C30 wurde der Gesamtscore, für den EORTC QLQ-MY20 wurden die Subskalen Krankheitssymptome, Nebenwirkungen der Behandlung, Körperwahrnehmung und Zukunftsperspektive ausgewertet. Anhand der verfügbaren Evidenz kann kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesundheitsbezogene Lebensqualität zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die Kombinationstherapie LenDex durch die Ergänzung um Ixazomib als antineoplastisch hochwirksame dritte Substanz potenziell mit einer Beeinträchtigung der Lebensqualität, z.B. durch Einführung weiterer Toxizität oder aufgrund ganz praktischer Herausforderungen der Einnahme eines weiteren Medikaments, einhergehen kann, stellt der Erhalt der **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität** einen klinisch relevanten **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** dar, bei gleichzeitiger Erhöhung der Wirksamkeit der Therapie.

Ixazomib wird in Form einer Hartkapsel einmal wöchentlich oral eingenommen. Es sind neben den empfohlenen Kontrolluntersuchungen keine weiteren Arztbesuche zur Medikamenten-Infusion erforderlich. Damit wird trotz der Hinzugabe einer hochwirksamen Substanz zur oralen Kombination Lenalidomid und Dexamethason der selbstbestimmte Alltag der Patienten in der Behandlung des Multiplen Myeloms nach einer vorausgegangenen Therapie nicht durch einen Infusions-bedingten Therapieaufwand beeinträchtigt. Auch Angehörige, die Patienten mit der Bewältigung der Infusions-bedingten Arztbesuche unterstützen, können somit eine zeitliche Entlastung erfahren, und der finanzielle Aufwand durch die bis zu zweimal wöchentliche An- und Abreise oder Übernachtungskosten am Therapieort entfällt. Die orale Anwendung des PI Ixazomib bietet den Patienten und ihren Angehörigen die Möglichkeit einer hochwirksamen Dreifach-Kombinationstherapie ohne Infusions-bedingte Einschränkungen des **persönlichen Freiraums und der selbstbestimmten Lebensführung**. Dies stellt einen patientenrelevanten, **nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen** dar.

Zusammenfassend bedeuten die dargelegten Nachweise für IxaLenDex gegenüber LenDex entsprechend § 5 Absatz 7 Satz 2 AM-NutzenV eine bisher nicht erreichte deutliche

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine moderate Verlängerung der Lebensdauer sowie eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung. Die Zugabe von Ixazomib führt zu keinem zusätzlichen Schaden für Patienten bei gleichzeitiger Erhöhung der Wirksamkeit sowie Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des selbstbestimmten Patientenalltags. Das **Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens** von IxaLenDex für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ist demnach als **beträchtlich** einzustufen.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Ixazomib ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Patienten, die für eine Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Frage kommen, haben demnach mindestens eine oder aber auch zwei, drei oder mehr Vortherapien erhalten. Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist indiziert sowohl bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom als auch bei Therapie-Refraktärität auf eine oder mehrere Vorbehandlungen.

Bei den erhaltenen Vortherapien kann es sich um medikamentöse Therapien mit den zugelassenen Wirkstoffen oder Kombinationen derer handeln. Die Zielpopulation für die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason umfasst aber auch Patienten, die im Rahmen einer oder mehrerer Therapielinien eine autologe oder / und allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Patienten, die infolge einer oder mehrerer Therapielinien mit einer medikamentösen Erhaltungstherapie behandelt wurden, gehören ebenfalls zur Zielpopulation.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das Multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung, die durch mehrfache Rezidive und immer kürzere Phasen der Remission gekennzeichnet ist und letztendlich mangels kurativer Therapien unausweichlich zum Tod der Patienten führt. Deshalb zielen die verfügbaren

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungsoptionen des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie primär darauf ab, die Krankheit schnell und möglichst lange unter Kontrolle zu bringen und den Progress der Erkrankung hinauszuzögern. Besonders in der Rezidivsituation besteht ein therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die den Krankheitsprogress verhindern bzw. länger hinauszögern, die Tumorlast stärker und schneller reduzieren und somit das Gesamtüberleben der Patienten verlängern. Ixazomib trägt zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs bei, indem es als Zugabe zur Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason das Gesamtüberleben und das Progressionsfreie Überleben verlängert und das Ansprechen auf die Behandlung beschleunigt und verstärkt.

Neben einer verbesserten Wirksamkeit besteht ein therapeutischer Bedarf an neuartigen Wirkstoffen, die keine zusätzlichen Nebenwirkungen oder Toxizität hervorrufen. Bei den verfügbaren Wirkstoffen und deren Kombinationen handelt es sich um wirksame antineoplastische Substanzen, die jedoch mit teilweise erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind. Als Zugabe zur Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason trägt Ixazomib zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs bei, indem die Wirksamkeit gesteigert wird, ohne zusätzliche Nebenwirkungen hervorzurufen.

Weiterhin besteht ein therapeutischer Bedarf an Wirkstoffen, die die Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten und einen selbstbestimmten Alltag der Patienten erlauben, um eine einfach zu handhabende langanhaltende medikamentöse Krankheitskontrolle zu ermöglichen. Ixazomib trägt zur Deckung dieses therapeutischen Bedarfs bei, da die Gesundheitsbezogene Lebensqualität im Lauf der Therapie erhalten bleibt. Der Zusatz des oral einzunehmenden Ixazomib zur Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason resultiert in einem komplett oralen Therapieregime, welches nicht zur Steigerung des Therapieaufwandes führt. Der mit Infusionstherapien verbundene bis zu zweimal wöchentliche Arztbesuch mit zum Teil erheblichen An- und Abreisezeiten oder Übernachtungen entfällt. Damit wird der persönliche Freiraum des Patienten und seine selbstbestimmte Lebensführung, insbesondere in dieser belastenden Erkrankungssituation, erhalten.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	5.850 (4.700 – 7.000)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Alle Patienten	Beträchtlich	5.850 (4.700 – 7.000)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	<u>Ixazomib</u> *: 122.417,36  <u>Lenalidomid</u> *: 96.968,95  <u>Dexamethason</u> *: 315,38  <u>Zusatzleistungen</u> : 536,26	Ixazomib*: <b>716.141.556,00</b> (575.361.592,00–856.921.520,00)  Lenalidomid*: <b>567.268.357,50</b> (455.754.065,00–678.782.650,00)  Dexamethason*: <b>1.844.973,00</b> (1.482.286,00 – 2.207.660,00)  Zusatzleistungen: <b>3.137.116,91</b> (2.520.418,71 – 3.753.815,10)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Ixazomib: 716.141.556,00 (575.361.592,00 – 856.921.520,00)
Lenalidomid: 567.268.357,50 (455.754.065,00 – 678.782.650,00)
Dexamethason: 1.844.973,00 (1.482.286,00 – 2.207.660,00)
Zusatzleistungen: 3.137.116,91 (2.520.418,71 – 3.753.815,10)

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	Alle Patienten	<u>Ixazomib</u> *: 122.417,36  <u>Lenalidomid</u> *: 96.968,95  <u>Dexamethason</u> *: 315,38  <u>Zusatzleistungen</u> : 536,26	<u>Ixazomib</u> *: <b>716.141.556,00</b> (575.361.592,00–856.921.520,00)  <u>Lenalidomid</u> *: <b>567.268.357,50</b> (455.754.065,00–678.782.650,00)  <u>Dexamethason</u> *: <b>1.844.973,00</b> (1.482.286,00 – 2.207.660,00)  <u>Zusatzleistungen</u> : <b>3.137.116,91</b> (2.520.418,71 – 3.753.815,10)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
* Ixazomib wird als Add-on im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Ixazomib: 716.141.556,00 (575.361.592,00 – 856.921.520,00)
Lenalidomid: 567.268.357,50 (455.754.065,00 – 678.782.650,00)
Dexamethason: 1.844.973,00 (1.482.286,00 – 2.207.660,00)
Zusatzleistungen: 3.137.116,91 (2.520.418,71 – 3.753.815,10)

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorangegangenen Therapie	-	Alle Patienten	-	-

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen. Ixazomib ist verschreibungspflichtig. Die Behandlung ist von einem im Therapiegebiet erfahrenen Arzt einzuleiten und zu überwachen. Es bestehen keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Dosierung und Behandlungsdauer: Je Behandlungszyklus á 28-Tage Einnahme von: 4 mg Ixazomib oral je 1x an Tag 1, 8, 15; Lenalidomid 25 mg oral je 1x an Tag 1-21; Dexamethason 40 mg oral je 1x an Tag 1, 8, 15, 22. Die Behandlung wird bis zum Progress der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt. Eine reduzierte Initialdosis von 3 mg Ixazomib ist bei mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz zu verwenden. Schrittweise Dosisanpassungen können insbesondere bei Thrombozytopenie, Neutropenie, Hautausschlag und peripherer Neuropathie sowie bei anderen Grad 3-4 Toxizitäten erforderlich sein.

Diagnostik: Vor Beginn jedes Zyklus sind die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl zu bestimmen. Nicht-hämatologische Toxizitäten sollten auf den Zustand zu Behandlungsbeginn zurückgegangen oder  $\leq$  Grad 1 sein. Thrombozytenzahlen sollten mindestens monatlich kontrolliert werden, in den ersten drei Zyklen ggf. häufiger. Bei schweren gastrointestinalen (GI)-Störungen wird die Kontrolle der Kalium-Spiegel empfohlen. Leberenzymwerte sollten regelmäßig überwacht werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: Patienten sind bzgl. Thrombozytopenie, GI-Toxizitäten, peripherer Neuropathie, peripherem Ödem, Hautreaktionen, Hepatotoxizität, Schwangerschaft, posteriorem reversiblen Enzephalopathie-Syndrom und Einnahme starker CYP3A-Induktoren zu überwachen. Erforderliche Maßnahmen sind gemäß Fachinformation zu ergreifen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegenüber Ixazomib oder sonstiger Bestandteile des Präparates.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begleitmedikation: Virustatische Prophylaxe zur Verringerung des Risikos einer Herpeszoster-Reaktivierung, Thromboseprophylaxe.

Interaktionen: Es ist keine Dosisanpassung bei Anwendung mit starken CYP3A- oder CYP1A2-Inhibitoren notwendig. Die gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A Induktoren wird nicht empfohlen. In Kombination mit Dexamethason kann die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva reduziert sein, daher wird eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen. Ixazomib ist  $\geq 1$  Stunde vor oder  $\geq 2$  Stunden nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter müssen unter Behandlung mit Ixazomib und  $\geq 90$  Tage nach Behandlungsende eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Frauen unter oraler Kontrazeption wird eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen. Die Vorgaben des Programms zur Schwangerschaftsverhütung für Lenalidomid sind einzuhalten. Das Stillen ist zu beenden.

Die oben genannten Anforderungen sind eine Zusammenfassung. Detaillierte Angaben finden sich in der Fachinformation und dem Risk-Management-Plan.